안전성·유효성 심사결과 공개양식

(□최초, ■변경)

2010 년 1 월 4 일

담당자	연구관	과 장
승호선	김영림	정혜주

종류[1]: 안전성유효성심사(안유단독)

① 회 사 명	일동제약(주)	② 문서번호	20100092951(2010.08.31)
③ 제 품 명	피니박스주사0.25그램 (도리페넴일수화물)	④ 구분	수입, 전문(618)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1바이알 중 주성분 도리페넴일수화물(별규) 0.25 그램 (역가)		
⑥ 성 상	백색~미황갈백색의 결정성 분말을 충진한 무색투명한 유리바이알		
⑦ 신청효능·효과	<유효균종> 이 약 도리페넴에 감수성이 있는 포도구균속, 연쇄구균속, 폐렴구균, 장구균속 (엔테로콕쿠스·파이키움 제외), 모락셀라(브란하멜라)·카타랄리스, 대장균, 시트로박터속, 클레브시엘라속, 엔테로박터속, 세라티아속, 프로테우스속, 모르가넬라·모르가니, 프로비덴시아속, 인플루엔자균, 녹농균, 아시네토박터속, 펩토연쇄구균속, 박테로이즈속, 프레보텔라속 <적응증> - 지역사회획득성폐렴 - 만성기관지염, 기관지확장증(감염시), 만성 호흡기질환의 2차 감염 - 복잡성 방광염, 신우신염 - 복잡성복강내감염 - 원내감염 폐렴		
⑧ 신청용법·용량	1) 지역사회획득성폐렴, 만성기관지염, 기관지확장증(감염시), 만성 호흡기질환의 2차 감염, 복잡성 방광염, 신우신염 성인에게 도리페넴으로서 1회 0.25g(역가)를 1일 2회 30~60분에 걸쳐 점적정주한다. 연령 및 증상에 따라 적당히 증감한다. 투여량의 상한은 1회량으로서 0.5g(역가), 1일량(1일 2회)으로서 1.0g(역가) 까지로 한다. 2) 복잡성복강내감염		

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① "안전성유효성(허가신청)" 허가신청서중 안유심사시, ② "안전성유효성심사제외(허가신청)" 허가신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ "안전성유효성(단독심사)" 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

	성인에게 도리페넴으로서 1회 0.5g(역가)을 1일 3회 60분에 걸쳐 점적정주한다. 3) 원내감염 폐렴 성인에게 도리페넴으로서 1회 0.5g(역가)을 1일 3회 60분 또는 4시간에 걸쳐 점적정주한다. ※ 사용할 때에는 투여 개시 후 3일을 기준으로 하여 계속 투여가 필요한지를 판정하고, 투여중지 또는 보다 적절한 다른 제제로 변경하는 것을 검토할 것 <신장애 환자> 중증의 신장애가 있는 환자에서는, 투여량을 줄이거나 투여간격을 늘리는 등 환자상태를 충분히 관찰하면서 신중히 투여하여야 한다. 신장애 환자에 투여할 때에는 다음을 유의한다. 가. 크레아티닌클리어런스 51~79(>50) mL/min : 용량 조절이 불필요하다. 나. 크레아티닌클리어런스 ≥30 ~ <50 mL/min : 1회 500mg 투여를 피한다. 다. 크레아티닌클리어런스 >10 ~ <30 mL/min : 1회 250mg 1일 2회 투여를 상한으로 한다. <주사제의 조제방법> 통상 생리식염수 100mL을 이용하여 잘 흔들어서 용해한다. 주사용수는 용액이 등장액이 되지 않기 때문에 사용하지 않는다. 또한 L-시스테인 및 L-시스틴을 포함하는 아미노산제제와 배합하면 현저하게 역가가 저하되므로 배합하지 않는다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	<기허가 동일> 밀봉용기, 차광하여 실온(1~30℃) 보관 제조일로부터 36개월
⑩ 기원 및 개발경위	
⑪ 약리작용기전	세균의 세포벽 합성 효소인 페니실린 결합 단백질에 결합해 세포벽 합성을 저해
⑫ 국내외 사용현황	▶ 국내 허가 피니박스주사0.25그램 2010.02.26
⑬ 관련조항	의약품등의품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전청고시 제2010-37호, 2010.05.31) 제25조제2항제7호 효능·효과, 용법용량, 사용상의 주의사항 변경
⑭ 검토결과	시정적합

<참고사항>

◎ 효능효과 추가에 따른 안유단독 심사 신청

붙임 1. 시정사항
2. 안전성·유효성 검토요약 보고서

<붙임 1> 시정사항 - 일동제약(주), 피니박스주0.25그램

□ 효능효과

<유효균종>

이 약 도리페넴에 감수성이 있는 포도구균속, 연쇄구균속, 폐렴구균, 장구균속 (엔테로콕쿠스·파이키움 제외), 모락셀라(브란하멜라)·카타랄리스, 대장균, 시트로박터속, 클레브시엘라속, 엔테로박터속, 세라티아속, 프로테우스속, 모르가넬라·모르가니, 프로비덴시아속, 인플루엔자균, 녹농균, 아시네토박터속, 펩토연쇄구균속, 박테로이즈속, 프레보텔라속

<적응증>

- 지역사회획득성폐렴
- 만성기관지염, 기관지확장증(감염시), 만성 호흡기질환의 2차 감염
- 복잡성 방광염, 신우신염
- 복잡성복강내감염
- 원내감염 폐렴

□ 용법용량

1) 지역사회획득성폐렴, 만성기관지염, 기관지확장증(감염시), 만성 호흡기질환의 2차 감염, 복잡성 방광염, 신우신염

성인에게 도리페넴으로서 1회 0.25g(역가)를 1일 2회 30~60분에 걸쳐 점적정주한다. 연령 및 증상에 따라 적당히 증감한다.

투여량의 상한은 1회량으로서 0.5g(역가), 1일량(1일 2회)으로서 1.0g(역가) 까지로 한다.

2) 복잡성복강내감염

성인에게 도리페넴으로서 1회 0.5g(역가)을 1일 3회 60분에 걸쳐 점적정주한다.

3) 원내감염 폐렴

성인에게 도리페넴으로서 1회 0.5g(역가)을 1일 3회 60분 또는 4시간에 걸쳐 점적정주한다.

※ 사용할 때에는 투여 개시 후 3일을 기준으로 하여 계속 투여가 필요한지를 판정하고, 투여중지 또는 보다 적절한 다른 제제로 변경(임상적으로 개선이 나타나면 적절한 경구 처치로 변경 포함)하는 것을 검토할 것.

이 약은 임상시험에서 최대 14일간 투여하였으며, 더 긴 투여기간에 대해서는 안전성이 확립되어 있지 않다.

<신장애 환자>

중증의 신장애가 있는 환자에서는, 투여량을 줄이거나 투여간격을 늘리는 등 환자 상태를 충분히 관찰하면서 신중히 투여하여야 한다.

신장애 환자에 투여할 때에는 다음을 유의한다.

가. 크레아티닌클리어런스 51~79(>50) mL/min : 용량 조절이 불필요하다.

나. 크레아티닌클리어런스 ≥30 ~ ≤50 mL/min : 1회 500mg 투여를 피한다. 복잡성복강내감염 및 원내 감염폐렴의 경우 1회 250mg 1일 3회 투여한다.
다. 크레아티닌클리어런스 >10 ~ <30 mL/min : 1회 250mg 1일 2회 투여를 상한으로 한다.

이 약은 혈액투석 될 수 있다. 혈액투석 중인 환자에게 용량 조절에 대한 정보는 불충분한다. 따라서 혈액투석환자에게 이 약의 사용은 권장되지 않는다.

<주사제의 조제방법>
통상 생리식염수 100mL을 이용하여 잘 흔들어서 용해한다. 주사용수는 용액이 등장액이 되지 않기 때문에 사용하지 않는다. 또한 L-시스테인 및 L-시스틴을 포함하는 아미노산제제와 배합하면 현저하게 역가가 저하되므로 배합하지 않는다.

□ 사용상 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약의 성분에 대해 쇽의 병력이 있는 환자
2) 이 약의 성분에 대해 과민증의 병력이 있는 환자
3) 발프론산나트륨을 투여중인 환자(발프론산의 혈중농도를 감소시켜 간질발작 재발의 위험이 있다)

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 카바페넴계, 페니실린계 또는 세펨계 항생 물질에 대해 과민증의 병력이 있는 환자
2) 본인 또는 부모, 형제에게 기관지 천식, 발진, 두드러기 등의 알레르기 증상을 일으키기 쉬운 체질을 가진 환자
3) 중증의 신장애가 있는 환자 [혈중으로부터의 소실이 지연되므로, 투여량을 줄이거나 투 여 간격을 늘려 사용한다.
4) 간장애가 있는 환자 [간장애가 악화될 우려가 있다.]
5) 경구섭취가 불량한 환자 또는 비경구 영양 환자, 전신 상태가 나쁜 환자 [비타민 K 결핍 증상이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰할 것.]
6) 고령자 [「고령자에 대한 투여」항 참조]
7) 간질의 병력 혹은 중추 신경 장애를 가지는 환자 [경련, 의식장애 등의 중추 신경 증상이 일어나기 쉽다.]

3. 이상반응
<일본에서 실시된 임상시험>
일본에서 실시된 임상시험에서, 안전성 평가 대상 835 례 중 이상반응은 37례 (4.4%)에서 발생하였다. 주된 것은, 설사 6례(0.7%), 발진 5례(0.6%)였다. 또, 임상 검사치이상으로는 안전성 평가 대상 818례 중 195례(23.8%)발생하였다. 주된 것은, ALT(GPT) 상승 102례/806례(12.7%), AST (GOT) 상승 78례/807례(9.7%)였다.

1) 중대한 이상반응
① 쇽, 아나필락시양 증상(빈도 불명) : 쇽, 아나필락시양 증상를 일으키는 일이 있으므로, 관찰을

충분히 실시해, 불쾌감, 구내 이상감, 천명, 현기증, 변의, 이명, 발한 등이 나타났을 경우에는 투여를 중지하고 적절히 처치할 것.

② 위막성 대장염(0.1~1%) : 위막성 대장염 등의 혈변을 수반하는 심각한 대장염이 나타나는 일이 있으므로 복통, 빈번한 설사가 나타났을 경우에는 즉시 투여를 중지하고 적절히 처치할 것.

③ 간기능 장애, 황달(빈도 불명) : 간기능 장애, 황달이 나타나는 일이 있으므로 정기적으로 검사를 실시하는 등 관찰을 충분히 실시해, 이상이 인정되었을 경우에는 투여를 중지하고 적절히 처치할 것.

④ 급성 신부전(빈도 불명) : 급성 신부전 등의 심각한 신장 장애가 나타나는 일이 있으므로, 정기적으로 검사를 실시하는 등 관찰을 충분히 실시해, 이상이 인정되었을 경우에는 투여를 중지하고 적절히 처치를 실시할 것

⑤ 범혈구 감소증, 무과립구증, 백혈구 감소, 혈소판 감소(빈도 불명) : 범혈구 감소증, 무과립구증, 백혈구 감소, 혈소판 감소가 나타나는 일이 있으므로, 정기적으로 혈액검사를 실시하는 등 관찰을 충분히 실시해, 이상이 인정되었을 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 실시할 것.

⑥ 피부 점막안증후군(Stevens-Johnson 증후군), 중독성 표피 괴사증(Lyell 증후군)(빈도 불명) : 피부 점막안증후군(Stevens-Johnson 증후군, 중독성 표피 괴사증(Lyell 증후군)이 나타나는 일이 있으므로, 관찰을 충분히 실시해, 이상이 인정되었을 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 실시할 것.

⑦ 간질성 폐렴(빈도 불명) : 간질성 폐렴이 나타나는 일이 있으므로, 관찰을 충분히 실시하고 발열, 기침, 호흡 곤란등의 이상이 인정되었을 경우에는 신속하게 흉부 X 선 검사 등을 실시해, 간질성 폐렴이 의심되는 경우에는 투여를 중지하고 부신피질 호르몬제의 투여 등의 적절한 처치를 실시할 것.

2) 중대한 이상반응 (유사약물)

① 경련, 의식 장애 : 다른 카바페넴계 항생 물질에서 경련, 의식장애 등의 중추신경증상이 나타나는 것이 보고되고 있다. 따라서 관찰을 충분히 실시해, 이러한 증상이 나타났을 경우에는 즉시 투여를 중지하고 적절히 처치할 것. 특히 신장애나 중추신경장애가 있는 환자에게서 발생 위험이 더 높기 때문에, 이러한 환자 군에 투여할 경우에는 주의할 것.

② 용혈성 빈혈 : 다른 카바페넴계 항생 물질에서 용혈성 빈혈이 나타나는 것이 보고되고 있으므로 정기적으로 혈액검사를 실시하는 등 관찰을 충분히 실시해, 이상이 인정되었을 경우에는 투여를 중지하고 적절히 처치할 것.

③ PIE 증후군 : 다른 카바페넴계 항생 물질에서 발열, 기침, 호흡 곤란, 흉부 X선 이상, 호산구증가 등을 수반하는 PIE 증후군 등이 나타나는 것이 보고되고 있으므로 이러한 증상이 나타났을 경우에는 투여를 중지하고 적절히 처치할 것.

④ 혈전성 정맥염 : 다른 카바페넴계 항생 물질에서 혈전성 정맥염이 나타나는 것이 보고되고 있으므로 관찰을 충분히 실시하고, 이상이 인정되었을 경우에는 투여를 중지하고 적절히 처치할 것.

3) 기타 이상반응

① 다음과 같은 이상반응이 나타났을 경우에는 필요에 따라서 감량 또는 투여를 중지하는 등 적절히 처치할 것.

종류＼빈도	5%이상	0.5~5%미만	0.5%미만	빈도불명
과민증[주1]		발진	소양, 발열, 발적, 두드러기	
혈액	호산구증가	과립구 감소,	빈혈 (적혈구	혈소판 감소

		혈소판증가	감소, 헤모글로빈 감소, 헤마토크리트 감소)	
간장	AST(GOT) 상승, ALT(GPT) 상승	LDH상승, Al-P상승, γ-GTP 상승, LAP상승, 빌리루빈상승		
신장			BUN 상승	혈청 크레아티닌 상승
소화기		설사	구역질, 구토, 위불쾌감	복통, 식욕부진
정신신경계			저림감, 진전	
균교대증			구내염	칸디다병
비타민 결핍증				비타민K 결핍증상 (저프로트롬빈혈증, 출혈경향 등), 비타민B군 결핍증상 (설염, 구내염, 식욕부진, 신경염 등)
그 외		혈청 칼륨 상승	두통, 권태감, 안면이 화끈거림, 주사부위혈관통	

주1: 증상이 나타났을 경우에는 투여를 중지할 것.

<일본 외에서 실시된 임상시험>

일본 외에서 실시된 임상시험(유럽에서 허가시 제출된 임상시험자료)에서는 3,412명의 성인 환자(1,817명이 이 약 투여)에서 임상 2상 및 3상의 안전성이 평가되었는데, 이 약 1회 500mg 1일 3회 투여에서의 이상반응 비율은 32% 였다. 전체적으로 이상반응에 의해 투여 중단된 비율은 0.1% 였다. 이 약 투여 중단과 관련된 이상반응은 구토(0.1%), 설사(0.1%), 가려움(0.1%), 외음부진균감염(0.1%), 간 효소증가(0.2%), 발진(0.2%) 이었다. 가장 흔한 이상반응은 두통(10%), 설사(9%), 구역(8%) 이었다.

일본 외에서 실시된 임상시험 및 시판후 조사에서 발생한 1회 이 약 500mg 투여에 의한 이상반응을 빈도 별로나타냈다. 빈도는 다음과 같이 정의된다. : 매우 흔하게(≥1/10); 흔하게(≥1/100~<1/10), 흔하지 않게((≥1/1000~<1/100), 알려지지 않음(이용가능한 자료로부터 추정할 수 없는)

도리페넴 임상시험 및 시판후 조사에서 확인된 이상반응	
감염	흔하게: 구강 칸디다, 음부진균감염
혈액계 및 림프계 이상	흔하지 않게: 혈소판감소증, 호중구감소증
면역계 이상	흔하지 않게: 과민증

	알려지지 않음: 아나필락시양반응
신경계 이상	매우 흔하게: 두통
혈관계 이상Vascular disorders	흔하게: 정맥염
위장관계 이상	흔하게: 구역, 설사 흔하지 않게: 위막성대장염
간담도계 이상	흔하게: 간효소 증가
피부 및 피하조직 이상	흔하게: 가려움, 발진 알려지지 않음 : 중독성 표피 괴사증, Stevens-Johnson syndrome 증후군

4. 일반적 주의

1) 사용할 때에는 내성균의 발현 등을 막기 위해, 원칙적으로 감수성을 확인하고, 질병의 치료 상 필요한 최소한 기간 투여한다.

2) 베타락탐계 항생제를 투여받은 환자에게 심각하거나 종종 치명적인 과민반응(아나필락시양증상)과 심각한 피부반응이 보고되었다. 이러한 반응은 다제 알러젠에 대한 과민반응의 병력을 가진 환자에게서 더 잘 일어난다. 이 약을 투여하기 전에 환자가 기존에 다른 카바페넴계나 세팔로스포린계, 페니실린계 또는 다른 알러젠에 과민반응을 나타낸 적이 있었는지 주의깊게 문진하거나 조사하여야 한다. 만약 이 약을 페니실린이나 다른 베타락탐계에 알레르기가 있는 환자에게 투여하고자 할 경우, 다른 베타락탐계에 대한 교차 과민반응이 분명하게 보고되었으므로 주의깊게 검사되어야 한다. 이 약에 대한 알레르기반응이 발생하면, 투여를 중단해야 한다. 심각한 급성 과민반응(아나필락시양반응)이 나타나면 에피네프린 긴급 처치나 산소, IV fluids, IV 항히스타민제, 코르티코스테로이드, 승압 아민 또는 기도 처치 등 다른 긴급 처치를 취해야 한다.

3) 이약으로 의한 쇽, 아나필라시양 증상의 발생을 확실히 예지할 수 있는 방법이 없으므로 다음 조치를 취할 것.

- 사전에 환자의 병력 등에 대해 충분한 문진을 실시할 것. 또한 항생물질 등에 의한 알레르기력은 반드시 확인할 것.
- 투여할 때에는, 반드시 쇽 등에 대한 구급 처치를 취할 수 있도록 준비해 둘 것.
- 투여 개시부터 투여 종료 후까지, 환자를 안정 상태에 유지하게 하고 충분한 관찰을 실시할 것. 특히, 투여 개시 직후는 주의 깊게 관찰할 것.

4) 항생제 투여 시의 피부 반응 검사는, 알레르기력이 없는 불특정 다수의 약제에 대한 알레르기 유무를 조사하는 검사법으로서의 유용성은 부족하다. 알레르기력이 있는 환자에게 투여 등 피내 반응 검사의 실시가 필요한 경우에는, 실제약을 사용해 피내 반응 검사를 실시하는 것이 바람직하다.

5) 거의 모든 항생제가 경증의 설사에서 치명적 대장염에 이르는 범위의 Clostridium difficile 관련 설사(CDAD)를 일으킨다는 보고가 있다. 항생제의 투여는 대장의 정상세균총을 변화시켜 C. difficile을 과잉성장시킨다. C. difficile은 CDAD를 유발하는 toxin A, B를 생산한다. C. difficile이 생성하는 Hypertoxin은 유병률이나 사망률을 증가시키고, 이런 감염은 항생제 처치로 다루기 어렵게 되고 대장절제술을 요구하기도 한다. CDAD는 항생제의 사용 후에 설사가 나타나는 모든 환자에게서 고려되어야 한다. CDAD는 항생제를 투여 후 2개월 이상 후에도 나타난다는 보고가 있으므로 주의하여야 한다.

만일 CDAD가 의심되거나 확인되면, C. difficile에 대한 항생제 외에는 항생제사용을 중지할 필요가 있다. 적절한 용액 및 전해질 관리, 단백질 보충, C. difficile에 대한 항생제처치, 외과적 평가가 임상적으로 지시된 대로 시행되어야 한다.

6) 이 약이 시험적으로 흡입요법으로 사용되었을 때 폐렴이 발생하였다. 이 약은 흡입 투여경로로 사용되어서는 안된다.

5. 상호작용

1) 발프론산나트륨 : 발프론산나트륨과 병용투여 시 발프론산의 혈중농도를 감소시켜 간질발작이 재발할 수 있으므로 병용투여하지 않는다.

2) 프로베네시드 : 프로베네시드는 이 약의 능동적 세뇨관 배설을 방해하여, 혈장 중 도리페넴의 농도를 증가시킨다.

6. 임부, 수유부 등에게의 투여

1) 임신 중 투여에 관한 안전성이 확립되어 있지 않으므로, 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 사람에게는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.

2) 동물 시험(랫트)에서 모유 중으로 이행 하는 것이 보고되고 있으므로, 투여 중에는 수유를 피하도록 한다.

7. 소아 등에의 투여

저체중 출생아, 신생아, 유아 또는 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

8. 고령자에게의 투여

1) 이 약은 신장 배설형의 약제이며 고령자는 일반적으로 생리 기능이 저하되는 경우가 많기때문에 용량 및 투여 간격에 유의하는 등, 환자 상태를 관찰하면서 신중하게 투여한다.

2) 고령자에서는 비타민 K 결핍에 의한 출혈 경향이 나타나는 경우가 있다.

9. 임상 검사 결과에 미치는 영향

1) 테스테이프 반응을 제외한 베네딕트 시약, 페링 시약, 클리니테스트에 의한 뇨당검사에서는 위양성을 나타내는 일이 있으므로 주의할 것.

2) 직접 쿰스시험 양성을 나타내는 일이 있으므로 주의할 것.

3) 유로빌리노겐 검사에서는 위양성을 나타내는 일이 있으므로 주의할 것.

10. 과량투여시의 처치

임상약리시험에서 건상한 피험자가 10~ 14일 동안 8시간 마다 이 약 2g을 1시간 이상 동안 점적정맥주사로 투여받은 임상약리시험에서, 발진의 매우 흔하게(5/8명) 발생했다. 발진은 이 약 중단 후 10일안에 해결되었다.

과량 투여된 경우 즉시 투여를 중단하고, 일반적인 보조적인 처치를 실시한다.

11. 적용상의 주의

1) 투여 경로: 점적정주로만 사용할 것.

2) 조제 방법: 생리 식염액 100 mL를 이용하여 잘 흔들어서 용해한다. 주사용수는 용액이 등장액이 되

지 않기 때문에 사용하지 않는다. 또한 L-시스테인 및 L-시스틴을 포함하는 아미노산제제와 배합하면 현저하게 역가가 저하되므로 배합하지 않는다.
3) 조제시(용해시): 조제(용해)후에는 신속하게 사용할 것. 또한 부득이 보존이 필요한 하는 경우 생리식염액에 용해한 경우, 실온보관에서는 8시간 이내에, 냉장보존에서는 24시간 이내에 사용한다.
4) 주사제는 반드시 투여전에 이물이나 변색여부를 육안으로 관찰하여야 한다. 이 약을 녹인 용액은 무색 내지 옅은 미황색이며, 이 범위 내에서 색상의 차이는 약물의 효과에 영향을 주지 않는다.

12. 취급상의 주의

어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하도록 주의한다. 끝.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

○ **관련규정 :** 의약품등의품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전청고시 제2010-37호, 2010.05.31) 제2조제8호, 제25조제2항제7호 이미 허가받은 사항중 안전성·유효성에 관한 사항 변경허가

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | |

	Complicated Intra-abdominal infections.
DORI - 09	A Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase 3 Study to Compare the Safety and Efficacy of Intravenous Doripenem with that of Intravenous Piperacillin/Tazobactam in Hospital-Acquired Pneumonia.
DORI - 010	A Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase 3 Study to Compare the Safety and Efficacy of Intravenous Doripenem with that of Intravenous Imipenem in Ventilator-Associated Pneumonia
DORI-NOS-1001	A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Positive-Controlled Crossover Study Evaluating Electrocardiogram Intervals in Healthy Adults Receiving Multiple Intravenous Infusions of Doripenem at Therapeutic and Supratherapeutic Doses
DORI-NOS-1004	A Randomized, Open-label, Three-way Crossover, Phase 1 Study Comparing the Pharmacokinetics of Doripenem After 500 and 1000 mg Single-dose Infusions in Healthy Adults
DORI-NOS-1005	An Open-Label Pharmacokinetic Study of Doripenem in Healthy Subjects and Subjects with End-Stage Renal Disease Receiving Hemodialysis
DORI-NOS-1006	An Open-Label, Single-Center, Pharmacokinetic Study of Doripenem in Healthy Elderly and Non-Elderly Adults
DORI-PK-001	Cytochrome P450 Reaction Phenotyping for Radiolabeled Doripenem
XT025016	In Vitro Enzyme Inhibition of S-4661 in Human
XT053038	In Vitro Evaluation of Doripenem and Doripenem Carboxylic Acid as Inducers of Cytochrome P450 and UDP-Glucuronosyltranferase Expression in Cultured Human Hepatocytes
XT055038	In Vitro Evaluation of Doripenem dicarboxylic Acid as an Inhibitor of Human Cytochrome P450 Enzymes

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

- 용법용량 및 사용상의 주의사항에 대한 시정적합

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

•복잡성복강내감염, 원내감염폐렴을 추가 하고자 함

1.2. 약리작용기전

•도리페넴 : 카바페넴계 항생물질로, 4위에 메틸염, 3위에 설파모일아미노메틸치환 필로리디닐치오기를 도입한 화합물r

2. 임상시험에 관한 자료

• 신청 효능·효과 : 신청사항 참고
• 신청 용법·용량 : 신청사항 참고

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

목록	제목
DORI - 01	A Phase 1 Double-Blind Dose Escalation Study To Determine The Safety, Tolerability And Pharmacokinetics Of Intravenous Doripenem In Healthy Subjects.
DORI - 02	A Phase 1 open label controlled study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of doripenem administered intravenously to subjects with renal impairment.
DORI - 03	Phase 2, Double-Blind, Dose-Finding Study of Intravenous Doripenem in Complicated Lower Urinary Tract Infection or Pyelonephritis.
DORI - 04	Phase I, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Determine the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Prolonged-Infusion Regimens of Doripenem in Healthy Subjects
DORI - 05	A Multicenter, Double-blind, Randomized, Phase 3 Study to Compare the Safety and Efficacy of Intravenous Doripenem and Levofloxacin in Complicated Lower Urinary Tract Infection or Pyelonephritis
DORI - 06	A Multicenter, Phase 3 Study to Confirm the Safety and Efficacy of Intravenous Doripenem in Complicated Lower Urinary Tract Infection or Pyelonephritis
DORI - 07	A Multicenter, Double-Blind, Randonmized, Phase 3 Study to Compare the Safety and Efficacy of Intravenous Doripenem with that of Meropenem in Complicated Intra-abdominal infections.
DORI - 08	A Multicenter, Double-Blind, Randonmized, Phase 3 Study to Compare the Safety and Efficacy of Intravenous Doripenem with that of Meropenem in Complicated Intra-abdominal infections.
DORI - 09	A Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase 3 Study to Compare the Safety and Efficacy of Intravenous Doripenem with that of Intravenous Piperacillin/Tazobactam in Hospital-Acquired Pneumonia.
DORI - 010	A Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase 3 Study to Compare the Safety and Efficacy of Intravenous Doripenem with that of Intravenous Imipenem in Ventilator-Associated Pneumonia
DORI-NOS-1001	A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Positive-Controlled Crossover Study Evaluating Electrocardiogram Intervals in Healthy Adults Receiving Multiple Intravenous Infusions of Doripenem at Therapeutic and Supratherapeutic Doses
DORI-NOS-1004	A Randomized, Open-label, Three-way Crossover, Phase 1 Study Comparing the Pharmacokinetics of Doripenem After 500 and 1000 mg Single-dose Infusions in Healthy Adults
DORI-NOS-1005	An Open-Label Pharmacokinetic Study of Doripenem in Healthy Subjects and Subjects with End-Stage Renal Disease Receiving Hemodialysis
DORI-NOS-1006	An Open-Label, Single-Center, Pharmacokinetic Study of Doripenem in Healthy Elderly and Non-Elderly Adults
DORI-PK-001	Cytochrome P450 Reaction Phenotyping for Radiolabeled Doripenem

XT025016	In Vitro Enzyme Inhibition of S-4661 in Human
XT053038	In Vitro Evaluation of Doripenem and Doripenem Carboxylic Acid as Inducers of Cytochrome P450 and UDP-Glucuronosyltranferase Expression in Cultured Human Hepatocytes
XT055038	In Vitro Evaluation of Doripenem dicarboxylic Acid as an Inhibitor of Human Cytochrome P450 Enzymes

6.1.2. 검토의견

- **복잡성복강내감염 및 원내감염 폐렴에 대한 각각 치료적 확증 임상시험을 제출하여 통계적 비열등 마진을 입증하였으므로 타당함**

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 영국의약품집 2009 수재
- 국외 일본 승인 2005.7.25, 일본의약품집 2009 수재
- FDA 승인 DORIBAX (도리페넴 500MG) 2007.10.12 (최근 Label 2009.04.16)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- **변경대비표 제출**